

Chimiothérapie des tumeurs germinales métastatiques du testicule

L'utilisation du cisplatine dans les protocoles de chimiothérapie a révolutionné le pronostic de ces tumeurs. La combinaison de la chimiothérapie puis de la chirurgie permet de guérir 9 patients sur 10 parmi ceux qui ont des facteurs de bon pronostic (et qui représentent la majorité des patients) et la moitié de ceux qui ont des facteurs de mauvais pronostic.

Stéphane Culine*

Le pronostic des tumeurs germinales métastatiques du testicule a été radicalement modifié par l'introduction dans les protocoles de chimiothérapie du cisplatine.¹ Avant 1975, les tumeurs germinales du testicule étaient la première cause de décès par cancer chez l'adulte jeune. Les molécules alors les plus actives, la bléomycine, la vinblastine et l'actinomycine-D, ne permettaient d'obtenir que très rarement des guérisons de la maladie. Dans ce contexte, la première publication, en 1977, des résultats d'une association de cisplatine, vinblastine et bléomycine (protocole PVB) a représenté une véritable « bombe », puisque les taux de guérison ont été propulsés de moins de 10 % à plus de 50 %.² Ultérieurement, l'étoposide a remplacé la vinblastine pour constituer le protocole standard actuel, dénommé BEP (bléomycine, étoposide, cisplatine). D'autres molécules, comme l'ifosfamide puis le paclitaxel, l'oxaliplatine ou la gemcitabine, ont ensuite

démontré une activité intéressante mais sont actuellement réservées aux échecs du protocole BEP. L'historique du développement des molécules de chimiothérapie dans les tumeurs germinales du testicule est résumé dans le tableau 1. Aujourd'hui, les protocoles de chimiothérapie incluant le cisplatine permettent de guérir 9 patients sur 10.

Médicaments de chimiothérapie efficaces dans les tumeurs germinales

■ Avant 1975	■ Après 1975	■ Après 1990
■ Bléomycine	■ Cisplatine	■ Paclitaxel
■ Vinblastine	■ Étoposide	■ Gemcitabine
■ Actinomycine-D	■ Ifosfamide	■ Oxaliplatine

Tableau 1

* Centre régional de lutte contre le cancer Val d'Aurelle, 34298 Montpellier Cedex 5 ; courriel : stculine@valdorel.fnclcc.fr

CHIMIOTHÉRAPIE DES TUMEURS NON SÉMINOMATEUSES

La prise en charge thérapeutique des tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques comporte classiquement deux temps successifs : la chimiothérapie, puis l'exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles. Un algorithme de prise en charge est présenté dans la figure. Le nombre de cycles de chimiothérapie selon le protocole BEP est déterminé par la catégorie pronostique de la classification pronostique internationale.

Classification pronostique internationale

Elle a pour objectif d'évaluer, en fonction de la présentation initiale de la maladie, le pronostic à long terme

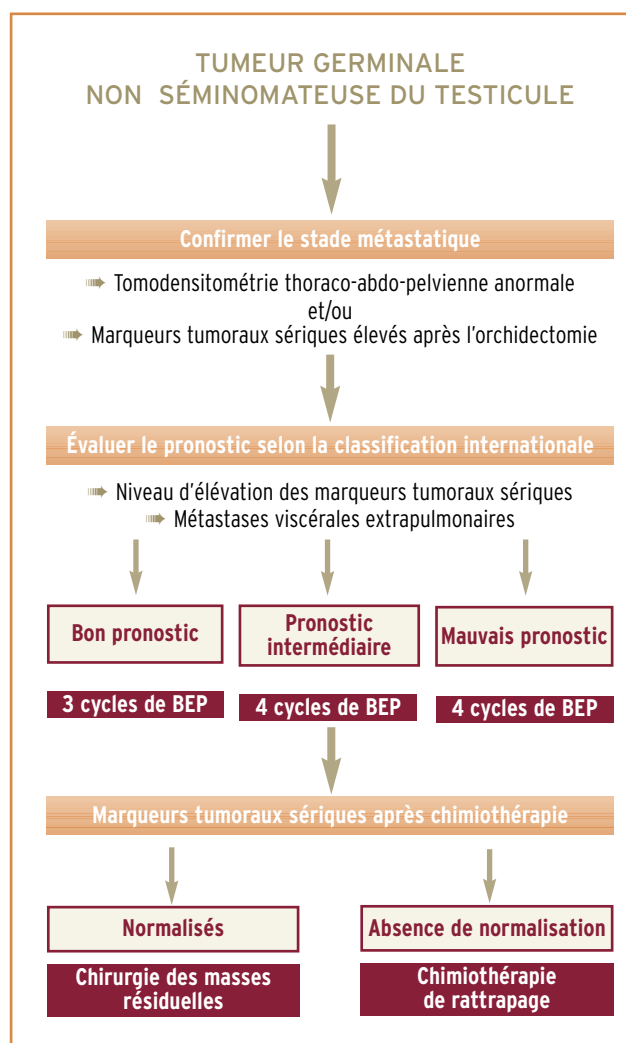


Figure Algorithme de prise en charge d'une tumeur germinale non séminomateuse du testicule de stade métastatique.
BEP : bléomycine ; étoposide, cisplatine.

du patient et ainsi de guider le praticien dans le choix du nombre de cycles de chimiothérapie nécessaires. Elle est basée sur les deux facteurs pronostiques indépendants que sont le niveau d'élévation des marqueurs tumoraux sériques au moment de débiter la chimiothérapie, et la présence éventuelle de métastases viscérales extrapulmonaires (foie, os, cerveau). Elle est décrite dans le tableau 2. Les patients de bon pronostic, qui représentent plus de la moitié de la population des patients métastatiques, ont un taux de guérison attendu après traitement adapté d'environ 90 %. Les critères de mauvais pronostic ne concernent qu'environ 15 % des patients métastatiques, dont les taux de guérison sont de l'ordre de 50 %.³

Chimiothérapie de référence

Les modalités pratiques du protocole BEP de référence sont décrites dans le tableau 3. Elles doivent être impérativement et toutes respectées, tout écart risquant d'en compromettre l'efficacité. Le nombre de cycles doit être de 3 pour les patients de bon pronostic, et de 4 pour les patients de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic selon la classification internationale. L'objectif premier de la chimiothérapie est d'obtenir une normalisation des marqueurs tumoraux sériques, afin de réaliser secondairement l'exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles. L'imagerie par tomographie par émissions de positons (TEP) n'est pas indiquée dans la mesure où les lésions de tératome, qui imposent une exérèse chirurgicale, ne sont pas détectées par cet examen et où les résultats de la TEP pourraient être ainsi faussement rassurants.

Les études de recherche clinique en cours évaluent l'apport éventuel du paclitaxel associé au protocole BEP dans les formes de pronostic intermédiaire, et l'impact thérapeutique d'une mauvaise décroissance initiale des marqueurs tumoraux sériques dans les formes de mauvais pronostic.

CHIMIOTHÉRAPIE DES TUMEURS SÉMINOMATEUSES

Classification pronostique internationale

Pour les tumeurs séminomateuses pures, la classification pronostique internationale ne distingue que deux groupes pronostiques selon l'absence (bon pronostic) ou la présence (pronostic intermédiaire) de métastases viscérales extrapulmonaires. Ces deux groupes pronostiques ont des taux attendus de survie à 5 ans de respectivement 86 % et 72 %.

Chimiothérapie de référence

Quel que soit le groupe pronostique de la classification internationale, deux protocoles de référence sont appliqués : soit le protocole BEP (3 cycles), soit le protocole EP (c'est-à-dire le même protocole sans bléomycine), mais il

est alors nécessaire de délivrer 4 cycles (tableau 3). Comme pour les tumeurs non séminomateuses, le carboplatine ne doit pas remplacer le cisplatine dans la mesure où les résultats observés sont inférieurs. À l'issue de la chimiothérapie, la chirurgie des masses métastatiques résiduelles n'est pas envisagée systématiquement, car il existe un retard radiologique fréquent dans la réponse tumorale. L'attitude actuelle consiste à réaliser une imagerie par TEP et à effectuer l'exérèse uniquement des masses résiduelles fixantes. Les lésions non fixantes sont simplement surveillées.

CHIMIOTHÉRAPIE DE RATRAPAGE

Une chimiothérapie de deuxième ligne s'impose en cas de non-normalisation des marqueurs tumoraux sériques à l'issue des cycles de BEP, ou en cas de récurrence après obtention d'une première rémission. Les modalités pratiques des protocoles de référence de seconde ligne (VeIP et TIP) sont décrites dans le tableau 3.

L'objectif de ce traitement est de nouveau la normalisation des marqueurs tumoraux sériques, avant d'envisager une éventuelle chirurgie complémentaire des masses métastatiques résiduelles. Dans cette situation, environ 25 % des patients ayant une tumeur non séminomateuse et 50 % de ceux ayant un séminome pur peuvent espérer être définitivement guéris. En dehors d'une étude de recherche clinique, il n'y a pas de place pour une chimiothérapie intensifiée avec support hématopoïétique.

COMPLICATIONS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Les complications classiques en cours de traitement (nausées-vomissements, alopecie, cytopénie) nécessitent la

POUR LA PRATIQUE

- Les tumeurs germinales métastatiques sont, en 2007, curables chez 90 % des patients.
- La guérison est obtenue par la chimiothérapie et la chirurgie d'exérèse des masses résiduelles.
- Le protocole de chimiothérapie de référence est constitué par l'association bléomycine-étoposide-cisplatine.
- Le nombre de cycles de chimiothérapie est déterminé par le type anatomopathologique de la tumeur et les critères pronostiques de la classification internationale.
- Le risque d'hypofertilité à long terme justifie la pratique systématique d'une cryoconservation de sperme avant de débuter la chimiothérapie, de préférence même avant la réalisation de l'orchidectomie.

Classification pronostique internationale des formes métastatiques des tumeurs germinales non séminomateuses du testicule

PRONOSTIC	CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	SURVIE À 5 ANS
Bon	AFP < 1 000 ng/mL et hCG < 5 000 UI/mL et LDH < 1,5 N et absence de métastases viscérales non pulmonaires	92 %
Intermédiaire	1 000 < AFP < 10 000 ng/mL ou 5 000 < hCG < 50 000 UI/mL ou 1,5 N < LDH < 10 N et absence de métastases viscérales non pulmonaires	80 %
Mauvais	AFP > 10 000 ng/mL ou hCG > 50 000 UI/mL ou LDH > 10 N ou présence de métastases viscérales non pulmonaires	48 %

Tableau 2 AFP : alpha-fœtoprotéine ; hCG : hormone chorionique gonadotrope ; LDH : lactico-deshydrogénase

Protocoles de chimiothérapie de référence dans la prise en charge des tumeurs germinales du testicule

Protocole BEP
■ Bléomycine 30 mg dose totale J1, J8, J15 ■ Étoposide 100 mg/m² J1 à J5 ■ Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5 ● Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines ● Indications : tumeurs germinales non séminomateuses métastatiques de bon pronostic (3 cycles) ou de pronostic intermédiaire et de mauvais pronostic (4 cycles)
Protocole EP
■ Étoposide 100 mg/m² J1 à J5 ■ Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5 ● Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines ● Indications : tumeurs germinales séminomateuses pures de stades avancés
Protocole VeIP / TIP
■ Vinblastine 0,11 mg/kg J1 et J2 ou paclitaxel 175 mg/m² J1 ■ Ifosfamide 1 200 mg/m² J1 à J5 ■ Cisplatine 20 mg/m² J1 à J5 ● Chaque cycle est débuté toutes les 3 semaines Sous couvert de facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) ● Indications : tumeurs germinales en récurrence après une première ligne de chimiothérapie

Tableau 3

prescription des traitements préventifs habituels lorsqu'ils existent (sétrons et corticoïdes, facteurs de croissance hématopoïétiques).

La néphrotoxicité potentielle du cisplatine impose une hyperhydratation.

Le risque de neuropathie périphérique est directement lié à la dose cumulée de cisplatine : il devient important au-delà de 400 mg/m² et concerne donc surtout les patients nécessitant une chimiothérapie de rattrapage.

Les complications à long terme sont dominées par les risques d'hypofertilité, qui imposent la réalisation d'une cryoconservation de sperme, faite de préférence avant l'orchidectomie. Les deux principaux facteurs influençant la récupération de la spermatogenèse sont la qualité de la spermatogenèse au moment du diagnostic et le nombre de cycles de chimiothérapie. Enfin, la possibilité d'une fréquence accrue d'hypertension artérielle et de troubles métaboliques (hypercholestérolémie) a été évoquée mais reste à confirmer.⁴

CONCLUSION

En 2007, la prise en charge des tumeurs germinales métastatiques du testicule repose sur les facteurs pronostiques qui permettent de définir le degré de gravité de la maladie. Le respect rigoureux des protocoles établis permet d'obtenir des taux de guérison de l'ordre de 90 %, mais tout écart entraîne une perte de chance pour les patients. ■

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

SUMMARY Chemotherapy for metastatic germ cell tumours of the testis

The gold standard regimen for metastatic testicular germ cell tumours is a combination of bleomycin, etoposide and cisplatin. The number of cycles is defined by pathology (seminoma or non seminoma) and the prognostic criteria of the international classification (degree of elevation of serum tumour markers and presence or not of non pulmonary visceral metastases). The surgical resection of all residual metastatic masses is mandatory after the normalization of serum tumour markers in non seminoma patients. The cure rates after chemotherapy and surgery are about 90% and 50% in good-risk and poor-risk patients, respectively.

Rev Prat 2007 ; 57 : 385-88

RÉSUMÉ Chimiothérapie des tumeurs germinales métastatiques du testicule

La chimiothérapie de référence des tumeurs germinales métastatiques du testicule repose sur une association de bléomycine, d'étoposide et de cisplatine (protocole BEP). Le nombre de cycles de chimiothérapie est déterminé par le type anatomopathologique de la tumeur (séminome ou tumeur non séminomateuse) et les critères pronostiques de la classification internationale (niveau d'élévation des marqueurs tumoraux sériques, et présence ou non de métastases viscérales extrapulmonaires). Une exérèse chirurgicale des masses métastatiques résiduelles doit être systématiquement réalisée après la normalisation des marqueurs tumoraux sériques pour les tumeurs non séminomateuses. La combinaison de la chimiothérapie et de la chirurgie permet actuellement de guérir 90 % des patients de bon pronostic et 50 % des patients de mauvais pronostic.

RÉFÉRENCES

1. Culine S, Kramar A, Biron P, Droz JP. Chemotherapy in adult germ cell tumors. Crit Rev Oncol Hematol 1996;22:229-63.
2. Einhorn LH, Donohue JP. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J Urol 1977; 117:65-9.
3. The International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.
4. Culine S, Droz JP. Comparative tolerability of chemotherapy regimens for germ cell cancer. Drug Safety 2000;22:373-88.

FMC

Vos préférences*



FORMATION MÉDICALE CONTINUE

Donnez du crédit à votre FMC

* Indices d'intérêt les plus élevés

- La Revue du Praticien : **5.5**
- Le Concours Médical : **5.3**

[Données Cessim]

Huveaux France SAS - 114, avenue Charles-de-Gaulle - 92522 Neuilly-sur-Seine cedex - Tél. : 01 55 62 68 00 - Fax : 01 55 62 69 11 - E-mail : contact@huveaux.fr